

药学专业学生实验教学磺胺醋酰钠合成工艺的改进

李 零, 胡伦香

(贵阳医学院药学院 药物化学教研室, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] 目的: 优化磺胺醋酰钠合成工艺, 以获取良好的实验教学效果。方法: 改变磺胺醋酰合成实验的反应温度、反应时间、控制反应过程中的 pH 值, 对滴加醋酐的加入方法也作了一定的改进, 观察磺胺醋酰及磺胺醋酰钠的产量。结果: 延长交替滴加醋酐时间至 9~13 min 反应温度 60~65 °C 或延长反应时间至 40~60 min 可提高磺胺醋酰的产量。结论: 改变滴加醋酐的方式、适当延长反应时间和提高反应温度, 均有利于磺胺醋酰钠产率的提高。

[关键词] 化学; 药物; 磺胺醋酰钠; 工艺学; 制药

[中图分类号] R988.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2010)06-0646-02

磺胺醋酰钠在临床上主要用于沙眼、结膜炎等眼科感染, 其合成原料易得, 反应步骤少, 且疗效肯定, 副反应小, 是一种眼科常用药物。磺胺醋酰钠的合成是药物化学实验教学中常规项目之一, 在实验教学过程发现, 合成磺胺醋酰的产率较低, 致使磺胺醋酰的成盐反应很难获取产品。从 2009 年 9 月开始, 在学生教学实验中对磺胺醋酰钠合成工艺进行了改进, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 药品与仪器

电动搅拌器、温度计 (100 °C)、布氏漏斗, 量杯 10 ml、50 ml、球形冷凝管 30 cm、250 ml 三颈瓶、100 ml 及 250 ml 吸滤瓶。药用级磺胺, 醋酐、盐酸、氢氧化钠及活性炭。

1.2 实验方法

1.2.1 反应原理 合成原理见图 1。

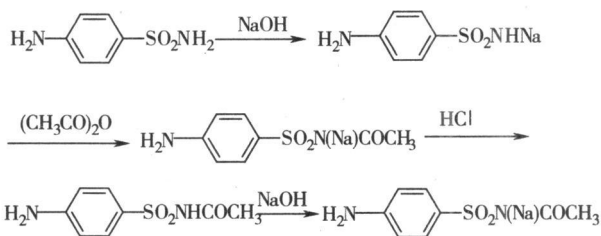


图 1 反应原理路线图

Fig 1 A schematic diagram showing the principle of reaction

1.2.2 改进前磺胺醋酰钠合成的实验步骤^[1]

在装有搅拌子及温度计的 100 ml 三颈瓶中, 加入磺胺 17.2 g、22.5% 氢氧化钠 22 ml 开动搅拌, 并加热至 50 °C 左右。待磺胺溶解后, 滴加醋酐 3.6 ml, 隔 5 min 滴加 77% 氢氧化钠 2.5 ml, 保持反应液 pH 12~13 随后每隔 5 min 交替滴加醋酐和 77% 氢氧化钠, 分 5 次交替加入, 每次各 2 ml。加料期间反应温度维持在 50~55 °C; 加料完毕继续保持此温度反应 30 min。将反应液倾转入 100 ml 烧杯中, 加水 20 ml 稀释, 于冷水浴中用浓盐酸调至 pH 7, 放置 1~2 h 冷却析出固体, 抽滤除去固体。滤液用浓盐酸调至 pH 4~5^[2], 滤取沉淀压干。沉淀用 3 倍量 (ml/g) 10% 盐酸溶解, 放置 30 min 抽滤除去不溶物。滤液加少量活性炭室温脱色, 抽滤。滤液用 40% 氢氧化钠调 pH 5 析出磺胺醋酰, 抽滤, 干燥, 测熔点 (179~184 °C)。将所得磺胺醋酰投入 50 ml 烧杯中, 滴加少量水润湿, 于 90 °C 下滴加 40% NaOH 至恰好溶解, 溶液 pH 7~8 趁热抽滤, 滤液冷却放置结晶, 抽滤, 干燥, 得磺胺醋酰钠。

1.2.3 改进后磺胺醋酰钠合成工艺 反应中保持 pH 12~13 必要时需补加碱液。滴加醋酐的方法对反应影响较大, 慢滴快加搅拌是操作的关键, 有两种方法有利于磺胺醋酰的生成, 一是将交替滴加醋酐的时间由原来每次 5 min 延长至 10 min 左右 (9~13 min), 或将原来交替滴加醋酐 5 次 (每次 2 ml) 改为交替滴加 4 次 (每次 2.5 ml) 并保持每次滴加醋酐的时间为 10 min。将反应温度提高到

60~65℃,或延长反应时间至40~60 min均可提高磺胺醋酰的产率。

2 结果

2.1 磺胺醋酰钠 采用改进的实验方法后,磺胺

醋酰产量明显高于改进前,结果见表1。

2.2 成盐效果

实验改进前,由于磺胺醋酰产量低,难以获得到最终产品磺胺醋酰钠;改进实验后成盐实验效果较好。成盐实验结果见表2。

表 1 磺胺醋酰合成实验结果
Tab 1 Experimental results of sulfacetamide synthesis

实验	滴加 NaOH 时间 (min)	滴加醋酐 时间 (min)	投料温度 (℃)	反应温度 /时间 (℃/min)	磺胺醋酰 产量 (g)	试验提示
实验改进前	5	5	50~55	50~55/30	1.3~2.3	产量较低
实验改进后						
1	5	5	55~61	50~55/30	4.8	升高投料温度提高产量
	5	5	50~58	40~45/40	3.5	
2	5	5	50~55	50~55/40~50	4.6~7.5	延长反应时间提高产量
3	5	5	55~60	60~65/20	4.5~9.1	提高投料和反应温度提高产量
4	5	5~9	40~50	45~50/60	8.7	延长滴加醋酐时间提高产量
	10	10	45~56	58~60/20	9.1	
5	5	10~13	45~50	40~45/40	9.7	4次加醋酐(每次2.5 ml)

表 2 磺胺醋酰钠合成实验结果
Tab 2 Experimental results of sulfacetamide sodium synthesis

实验	磺胺醋酰产量 (g)	磺胺醋酰钠产量 (g)
改进后	3.5~9.1	1.5~2.8
改进前	1.3~2.5	0.0~0.8

2.3 加醋酐的操作方法

滴加碱液对反应影响不大,但缓慢滴加醋酐的操作较为关键,将每次滴加醋酐的时间延长至10 min可明显提高产量。或将交替滴加醋酐5次、每次2 ml改为交替滴加4次、每次2.5 ml每次滴10 min得到磺胺醋酰9.7 g不仅产量提高明显,而且还简化了操作。见表1。

2.4 反应温度与时间

适当提高反应温度,或适当增加反应时间,可以提高产率。实验改进前,磺胺醋酰产量为1.3~2.3 g;改进后,适当延长反应时间,磺胺醋酰产量为4.6~7.5 g适当提高反应温度,磺胺醋酰产量为4.6~9.1 g 见表1。

3 讨论

试验证明,改进磺胺醋酰钠合成的工艺条件,可以明显提高产率。将磺胺醋酰合成的工艺改进应用到药物化学本科学生实验教学中,实验效果

较好。另外,增加酸碱催化剂使反应在温和的条件下进行^[3],在成盐反应中用NaOH醇溶液代替NaOH水溶液^[4]、可简化操作并提高收率,或在磺胺醋酰钠合成中增加分析检测手段^[5]等方法,都能在该项实验中为学生提供科学试验项目,使学生从被动实验转变到主动思考方面来,同时也可以改变实验教学内容单一的状况^[2]。研究结果表明,采用更合理更优良的方法更新实验教学内容可以提高教学效果。本实验改进部分所用的原料试剂与本科药物化学实验教材完全相同,故在实验教学中进行工艺改进试验,并不增加教学成本。

4 参考文献

[1] 尤启东,陈连植. 药物化学实验与指导[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 111—113.
[2] 莫日根. 蒙古民族大学学报[J]. 2009(4): 45—46.
[3] 闻韧. 药物合成反应[M]. 2版. 北京: 化学工业出版社, 2003: 137—145.
[4] 何黎琴,完茂林. 磺胺醋酰钠合成路线改进[J]. 安徽化工, 2003(2): 16—17.
[5] 袁干军,黎岳南,任兆平,等. 培养学生科学思维头脑—浅谈药物化学实验中磺胺醋酰钠的合成[J]. 中国科教创新导刊, 2009(11): 65.
(2010—05—21收稿, 2010—07—13修回)